

DIE REGULATION DES SAUERSTOFF-TRANSPORTES BEI FRÜHGEBORENEN UND NEUGEBORENEN MIT ATEMNOTSYNDROM

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und vorgelegt
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwigs-Maximilians-Universität
zu München

von
Werner Versmold
aus Münster

München 1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

DIE REGULATION DES SAUERSTOFF-TRANSPORTES BEI FRÜHGEBORENEN UND NEUGEBORENEN MIT ATEMNOTSYNDROM

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und vorgelegt
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwigs-Maximilians-Universität
zu München

von
Werner Versmold
aus Münster

München 1974

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. K. Riegel
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. K. Betke
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.6.1974



<u>Übersicht</u>	<u>Seite</u>
I. Einleitung und Fragestellung	1
II. Untersuchte Kinder	3
III. Methodik	5
1. Allgemeines	5
2. Sauerstoffpartialdruck und pH-Wert	5
3. Sauerstoffgehalt des Blutes	6
4. Ermittlung der Sauerstoffaffinität	6
5. Die 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration im Erythrocyten	7
6. Bestimmung des fetalen Hämoglobins HbF	9
IV. Ergebnisse	10
V. Diskussion	12
1. Einfluß des HbF und der 2,3-DPG- Konzentration auf den P_{50} -Wert des Frühgeborenen	12
2. Regulation des 2,3-DPG bei gesunden und atemgestörten Neugeborenen	13
3. Sauerstoff-Affinität des Blutes und Sauerstoff-Versorgung der Gewebe	14
VI. Zusammenfassung	17
VII. Literatur	18
VIII. Anhang	24
Tabellen	24
Abbildungen	30
Lebenslauf	34

I. Einleitung und Fragestellung

Die Sauerstoff-Transportfunktion des Blutes kann charakterisiert werden durch die Menge O_2 , die maximal an das Hämoglobin (Hb) gebunden werden kann, d.h. seine O_2 -Kapazität, sowie durch die Umkehrbarkeit der Bindung und Abgabe des O_2 an das Hämoglobin, d.h. seine O_2 -Affinität. Es ist allgemein bekannt, daß sich beim Neugeborenen beide Eigenschaften von denen des Erwachsenen unterscheiden (DELIVORIA - PAPADOPOULOS et al., 1971; RIEGEL, 1970; SEIFERT, 1972; VERSMOLD et al., 1972; BETKE, 1958).

Die O_2 -Kapazität des Blutes ist direkt abhängig von der Hämoglobin-Konzentration (1g Hb bindet 1,38 ml O_2), vorausgesetzt, daß keine wirksamen Konzentrationen von CO-Hb und Met-Hb vorhanden sind (RIEGEL, 1970). Beim normalen Fetus entspricht am Geburtstermin die O_2 -Kapazität des Blutes den Werten, die beim Erwachsenen zu finden sind (BETKE, 1958; OSKI und NAIMANN, 1966). Die O_2 -Kapazität kann nach der Geburt absinken, z.B. nach Hämolyse und Hypovolämie (Blutung oder frühes Unterbinden der Nabelschnur) oder ansteigen infolge fetaler Asphyxie oder später Unterbindung der Nabelschnur (YAO und LIND, 1972).

Die O_2 -Affinität des Blutes ist beim Neugeborenen hoch im Vergleich zum Erwachsenen (BETKE, 1958; MC CARTHY, 1943; HAUROWITZ, 1935). Sie kann durch O_2 -Bindungskurven beschrieben werden. Da die Steilheit dieser Kurven sich beim Menschen nicht altersabhängig ändert (der Faktor n in Hill's Gleichung beträgt angenähert 2,6 (RIEGEL, 1970)), kann die O_2 -Affinität durch den O_2 -Partialdruck bei Halbsättigung des Blutes beschrieben werden (P_{50}). Aus Vergleichsgründen wird der P_{50} des Blutes gewöhnlich angegeben bei einem Plasma - pH von 7,4 und 37,0° C. Er kann als das Resultat verschiedener zusammenwirkender Faktoren betrachtet werden.

Die Hb Typen, beim Fetus und Neugeborenen vor allem HbA, HbF₀ und HbF₁ (ALLEN et al., 1958; LA ROSEE, 1973), spielen eine wesentliche Rolle. Zwischen dem Anteil an fetalem Hämoglobin (HbF) und dem P₅₀ besteht eine signifikante (negative) Beziehung (BEER et al., 1958; RIEGEL et al., 1959; SEIFERT, 1972).

Neben der Wasserstoff-Ionenkonzentration (BOHR-Effekt) ist die intraerythrocytäre Konzentration organischer Phosphate, vornehmlich des 2,3-Diphosphoglycerates (2,3-DPG), der wesentliche Regulator der O₂-Affinität des Hämoglobins (BENESCH und BENESCH, 1967; CHANUTIN und CURNISH, 1967).

Untersuchungen über die O₂-Transportparameter des Blutes bei Neu- und Frühgeborenen mit Atemstörungen liegen vor von DELIVORIA-PAPADOPOULOS et al., 1971; DUC und ENGEL, 1971; ORZALES und HAY, 1971; und JOLY et al., 1972.

Mit der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, anhand einer größeren Fallzahl und Untersuchungen in dichteren zeitlichen Abständen Informationen über den direkten post-natalen Verlauf zu erhalten und Einblick in Prinzipien der Regulation des O₂-Transportes in dieser Lebensphase zu erlangen.

II. Untersuchte Kinder

Die Untersuchungen wurden durchgeführt an insgesamt 29 Kindern, die als Patienten in der Universitäts-Kinderklinik lagen. Hiervon litten 12 Neugeborene (Gestationsalter 29 - 40 Wochen, Mittelwert 34 Wochen, Geburtsgewicht 1350 - 4190 g, Mittelwert 2280 g) an Atemstörungen (RDS), die eine Intensivbehandlung notwendig machte. Die Behandlung erfolgte nach folgendem Schema:

Die Kinder kommen in einen Inkubator, dessen Temperatur so eingestellt wird, daß eine Rektaltemperatur zwischen 36,5 - 37°C gewährleistet ist. Der Sauerstoffgehalt in der Inkubatorluft richtet sich nach der arteriellen O_2 -Spannung. Es ist ein arterieller pO_2 -Wert von 50 - 90 mm Hg anzustreben. Bei niedrigeren pO_2 -Werten kann der Sauerstoffgehalt in der Inkubatorluft bis zu maximal 85 % erhöht werden. Bei höheren Sauerstoffpartialdrücken wird er entsprechend erniedrigt. Bleibt die arterielle Sauerstoffspannung trotz maximalen Sauerstoffgehaltes im Inkubator unter 50 mm Hg, so wird das Kind maschinell beatmet. Alle Risikoneugeborenen erhalten eine Dauertropfinfusion. Bei Kindern mit geringen Anpassungsstörungen wird nach 12 Stunden langsam die enterale Ernährung aufgebaut (beginnend mit 5 % Glucoselösung). Die Neugeborenen der RDS-Gruppe werden während der ersten drei Lebenstage praktisch nur parenteral ernährt (150 ml 5 % Glucoselösung/kg/die, 90 mg Calcium/kg/die, 2 g Humanalbumin/kg/die, übrige Elektrolyte nach Bedarf). Der Säure-Base-Status wird an Hand von cutanen und arteriellen Blutproben überwacht. Bei Unterschreiten eines pH-Wertes von 7,2 wird versucht, so rasch wie möglich durch Gabe von $NaHCO_3$ bzw. TRIS das Basendefizit auszugleichen. Eine akute perinatale Blutungsanämie wird durch Frischbluttransfusionen behandelt. Dabei wird das Neugeborene auf einen venösen Hämatokrit von mindestens 40 % auftransfundiert.

Die Atemstörungen waren von verschiedenem Schweregrad und verschiedener Ursache. Es hatten 9 Kinder ein idiopathisches Atemnotsyndrom (IRDS), 2 ein Meconium-Aspirations-Syndrom und 1 eine Lymphangiektasie der Lunge.

Als Vergleichskinder dienten 7 Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 30 - 36 Wochen (Tab. 1), sowie 10 ausgetragene Neugeborene, welche im gleichen Zeitraum mit denselben Methoden untersucht wurden (SEIFERT, 1972). Sie zeigten einen hinsichtlich der Atmung unauffälligen postnatalen Verlauf. Ausgeschlossen wurden Neugeborene mit Herzfehlern, deren Untersuchungswerte die Ergebnisse hätten verfälschen können.

III. Methodik

1. Allgemeines

Bei allen Patienten erfolgte die Blutentnahme im Rahmen der notwendigen Diagnostik und Überwachung. Einige Kinder dieser Gruppe wurden bis zu dreimal im Laufe einer Woche untersucht. Bei der Kontrollgruppe wurde Blut für die vorliegende Untersuchung gewonnen anlässlich von Blutentnahmen aus anderen klinischen Indikationen.

Insgesamt wurde für jede Messung maximal 2 ml Blut entnommen aus einer arteria radialis und einer oder mehreren peripheren Venen. Es wurden Ganzglasspritzen verwandt, deren bekannter Totraum (im Mittel 0,045 ml) mit Heparinlösung gefüllt war. Die Analyse der Proben erfolgte sofort nach der Punktion, längstens innerhalb von 2 Stunden. Bei der Blutentnahme wurde auf Tageszeit und zeitlichen Abstand zu den Mahlzeiten keine Rücksicht genommen.

2. Sauerstoffpartialdruck und pH-Wert

In einem pH/gas-Analyzer der Instrumentation Laboratory INC Modell 113-S1 wurde bei 37°C gemessen. Darin erfolgt die O₂-Bestimmung mit einer Platin-Elektrode, die pH-Messung mit einer Glaskapillare. Die O₂-Elektrode wurde vor jedem Versuch mit zwei Gasen verschiedener O₂-Konzentrationen geeicht, und vor jeder einzelnen Messung wurde ein Eichpunkt überprüft. Die Abweichungen, die das Gerät bei Messungen von Gas und Blut gleicher Partialdrucke zeigte, wurden in Versuchsreihen mit unterschiedlichen Sauerstoffdrucken festgestellt, um die Faktoren zu ermitteln, mit denen die Abweichungen zu korrigieren waren. Dazu wurden jeweils 2 ml mit pulverisiertem Heparin ungerinnbar gemachtes Frischblut mit H₂O gesättigtem Gas derselben Konzentrationen, mit denen zuvor das Gerät geeicht worden war, in Kugeltonometern bei 37° C aequilibriert.

Mittels einer Glasspritze wurden die Meßproben anaerob in die Kammer überführt und analysiert. Für O_2 -Werte bis zu einer Konzentration von 21 % ermittelten wir einen Korrekturfaktor von 1,054 und für Werte über 40 % von 1,12. Die pH-Elektrode wurde vor jeder Messung mit einer Pufferlösung von pH 7,384 kontrolliert nach vorausgehender Eichung mit den zwei Standardpuffern pH 6,84 und 7,384.

Bei allen Messungen wurden Doppelbestimmungen durchgeführt, die für die Auswertung gemittelt wurden. Dabei wurde eine Ubereinstimmung der Einzelmeßwerte beim pO_2 innerhalb $\pm 1,5$ Torr, beim pH $\pm 0,01$ gefordert.

3. Sauerstoffgehalt des Blutes

Der O_2 -Gehalt des Blutes wurde mittels Gaschromatographie (GCM 4 Beckman Instruments München) und eines Kopp-Natelson-Microgasometers (Scientific Industries Inc., Springfield, Mass.) in 0,03 ml Proben bestimmt.

Im Gaschromatographen erfolgt, im Heliumstrom, die Trennung von O_2 und N_2 im Molekularsieb, im Gasometer die Extraktion der Gase vom Blut. Geeicht wurde mit Luft sowie luftäquilibriumierter $K_3(Fe(CN)_6)$ Lösung, die der chemischen O_2 -Abtrennung vom Hämoglobin dient. Die O_2 -Kapazität wurde auf dieselbe Weise ermittelt, nachdem das Blut im Lauetonometer mit einem $O_2/N_2/CO_2$ -Gemisch bekannter Zusammensetzung (O_2 40 %, Gemisch geliefert von Wösthoff-Pumpen) äquilibriert worden war. Es wurden stets Dreifachbestimmungen vorgenommen. Der mittlere methodische Fehler der Mehrfachmessung beträgt $\pm 0,2$ ml $O_2/100$ ml Blut.

4. Ermittlung der Sauerstoffaffinität

Die O_2 -Affinität läßt sich als O_2 -Bindungskurve darstellen. Aus Vergleichsgründen sind die Standardbedingungen $37^\circ C$ und pH 7,4 allgemein akzeptiert. Die Paarlinge O_2 -Sättigung

(ermittelt aus O_2 -Gehalt und O_2 -Kapazität) und O_2 -Partialdruck (auf pH 7,4 mit dem Bohrfaktor - 0,48 $\frac{\Delta \log PO_2}{\Delta pH}$ korrigiert)

werden in ein Koordinatensystem eingetragen, in dem die Abszisse $\log pO_2$ und die Ordinate $\log \frac{S O_2}{100 - S O_2}$ bilden. Die

Wertepaare von zwei und mehr Proben ergeben miteinander verbunden bei dieser Darstellung eine Gerade, deren Steigung der Hill-Konstanten n entspricht (in unseren Untersuchungen stets normal 2,6 - 2,9). Der pO_2 -Wert bei 50 % Sättigung ($= P_{50}$) läßt sich ablesen.

Zusätzliche Angaben zur Methodik bei BARTELS und HARMS, 1959 sowie BARTELS et al., 1960.

5. Die 2,3 - Diphosphoglycerat-Konzentration im Erythrozyten

Die 2,3 - DPG - Konzentration wurde enzymatisch bestimmt. 2,3-DPG ist ein Cofaktor der Phosphoglyceratmutase (PGM). Die PGM-Aktivität zeigt eine lineare Abhängigkeit vom 2,3-DPG bei niedriger Konzentration, so daß die Messung der PGM-Aktivierung bezogen auf eine Standard Eichkurve zur Bestimmung der 2,3-DPG-Konzentration zu verwenden ist. PGM wird nach BÜCHER et al., (1964) gemessen, wobei das Reaktionsprodukt 2 - Phosphoglycerat in Pyruvat überführt wird, das in der Indikatorreaktion unter Verbrauch von NADH zu L - Lactat reduziert wird.

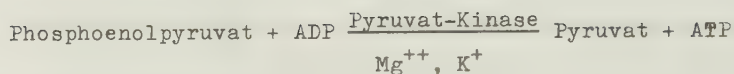
Meßreaktion:

D-3-Phosphoglycerat $\xrightarrow{2,3\text{-Diphosphoglycerat}}$ D-2-Phosphoglycerat

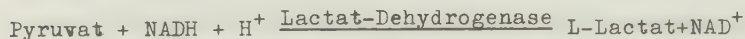
Hilfsreaktion a:

D-2-Phosphoglycerat $\xrightarrow[Mg^{++}]{\text{Enolase}}$ Phosphoenolpyruvat + H_2O

Hilfsreaktion b:



Indicatorreaktion:



Testzusammensetzung:

TRAP	50	mM	
EDTA	5	mM	
KCl	75	mM	
MgSO ₄	8	mM	
NADH	0,22	mM	
ADP	1	mM	
D-3-Phosphoglycerat		7	mM
Enolase		40	BE/ml Testvolumen
Pyruvat-Kinase		80	BE/ml Testvolumen
Lactat-Dehydrogenase		120	BE/ml Testvolumen
PGM		0,01	BE/ml Testvolumen

pH = 7,4; t = 25° C.

Start mit 2,3 DPG (0,005 mM) bzw. 20 µl eines 1 : 50 Haemolysates

Das Haemolysat wurde durch Einbringen von 20 ml Vollblut in 980 ml aqua destillata hergestellt und stets sofort gemessen.

6. Bestimmung des fetalen Hämoglobins HbF

Die Bestimmung von HbF wurde nach der Methode von BETKE et al., 1959 mittels Alkalidenaturierung durchgeführt. HbF wird durch NaOH etwa 100mal langsamer denaturiert als HbA₁ und HbA₂. Auf diesem Unterschied beruht der Nachweis von HbF. Aus einem konzentrierten Hämolysat wird durch Verdünnung mit K₃ (Fe(CN)₆) - KCN-Lösung eine etwa 500 mg-%ige CN-Met-Hb-Lösung hergestellt. Nach 30 Min. ist das Hb umgewandelt. 2,8 ml dieser CN-Met-Hb-Lösung werden bei 20° C im Wasserbad mit 0,2 ml 1,2 n NaOH versetzt. Nach genau 2 Min. wird der Denaturierungsprozess durch rasche Zugabe von 2,0 ml Ammonsulfatlösung unterbrochen. Der ganze Ansatz weist nachher eine 40 %ige Sättigung von Ammonsulfat auf. Dadurch wird das als alkalisches Hämatinglobin bezeichnete Denaturierungsprodukt ausgefällt, während nicht denaturiertes Hämoglobin in Lösung bleibt. Nach Entfernung des Präcipitates durch Filtrieren wird die Hb-Konzentration des Filtrates bei 540 mμ im Spektrophotometer gemessen. Zur Bestimmung der Ausgangskonzentration wird eine Verdünnung von 0,4 ml Hb-Lösung und 6,75 ml Aqua dest. gemessen, die ein zehnmal größeres Verdünnungsverhältnis aufweist als der Ansatz. Aus den erhaltenen Extinktionswerten kann HbF direkt in Prozent errechnet werden. Die mit der Alkalidenaturierung ermittelten HbF-Werte liegen um 15 % unter säulenchromatographisch gemessenen Werten.

IV. Ergebnisse

Die Abb. 1 zeigt die untersuchten Parameter, nämlich den arteriellen O_2 -Druck, die O_2 -Kapazität, den HbF-Anteil am gesamten Hämoglobin, den O_2 -Halbsättigungsdruck P_{50} , die intraerythrocytäre 2,3-DPG-Konzentration und die Plasma Wasserstoff-Ionenkonzentration.

Die Verläufe der relevanten Parameter normaler ausgetragener Säuglinge und Frühgeborener während der ersten drei Lebenswochen (Signifikanzbande $\bar{x} \pm$ S.D.) und individuelle Verläufe kranker Säuglinge zeigen die Tabellen 1 und 2. Es gibt nur kleine, jedoch zum Teil signifikante altersabhängige Änderungen der Durchschnittswerte gesunder Säuglinge, bei manchen kranken Säuglingen dagegen kann man ausgeprägte Abweichungen vom normalen Verlauf sehen: Häufig kann der arterielle Sauerstoffdruck nicht auf physiologische Werte gebracht werden, trotz erhöhter O_2 -Konzentration der Einatemluft und/oder maschineller Beatmung (Abb. 1). Das HbF entspricht dem jeweiligen Gestationsalter (Abb. 1). Die P_{50} Werte entsprechen ganz oder wenigstens nahezu vollständig den für den relativen Reifezustand zu erwartenden Normalwerten. Jedoch der mittlere P_{50} Wert (Tab. 2) ist bei kranken Säuglingen während der ersten zwei Lebenstage niedriger als bei gesunden Kindern. Dies gilt besonders bei kranken Frühgeborenen mit einem mittleren P_{50} von $18,7 \pm 0,9$ Torr. 2,3 DPG beginnt im allgemeinen niedrig, erreicht aber gewöhnlich spätestens nach einer Woche normale Werte (Abb. 1). Die Plasma Wasserstoff-Ionenkonzentration lag anfangs sehr hoch, konnte aber in jedem Fall auf normale Werte gebracht werden (ein Kind wurde mechanisch hyperventiliert).

In Tabelle 2 werden den vorgelegten Befunden Daten aus der Literatur gegenübergestellt. In Anbetracht der verschiedenen angewendeten Methoden und der Heterogenität der untersuchten

Säuglinge zeigen die Befunde eine zufriedenstellende Übereinstimmung. Sie zeigen eindeutig, daß Kinder mit Atemnotsyndrom niedrige P_{50} -Werte des Blutes haben, in erster Linie aufgrund niedriger intraerythrocytärer 2,3-DPG-Konzentrationen. Lediglich MANZKE und DORNER (1973) kamen zu anderen Ergebnissen.

V. Diskussion

Während des späten fetalen Lebens steigt die O_2 -Affinität des Blutes kontinuierlich an. Am Geburtstermin sind die P_{50} -Werte noch niedrig, verglichen mit denen des Erwachsenen (ORZALESI und HAY, 1971) (Tab. 1 + 2). Besonders niedrige P_{50} -Werte finden sich bei Kindern mit postnatalen Atemstörungen.

Hieraus ergibt sich die Frage, ob Früh- und Neugeborene grundsätzlich nicht in der Lage sind, auf eine Hypoxämie mit einem Anstieg des P_{50} -Wertes zu reagieren, wie dies bei älteren Kindern und Erwachsenen die Regel ist (z.B. EDWARDS et al., 1968), oder welche Faktoren speziell die O_2 -Affinität des atemgestörten Neugeborenen bestimmen. Um diese Frage klären zu können, müssen die Ergebnisse diskutiert werden hinsichtlich des Einflusses des HbA/HbF-Verhältnisses, der intraerythrocytären 2,3-DPG-Konzentration, sowie der Faktoren, welche diese 2,3-DPG-Konzentration regulieren.

1. Einfluß des HbF und der 2,3-DPG-Konzentration auf den P_{50} -Wert des Frühgeborenen

Der P_{50} -Wert von HbA und HbF-Lösungen ist praktisch gleich, wenn sie in Abwesenheit allosterischer Effektoren untersucht werden. Dies gilt für verdünnte Hämoglobin-Lösungen und bei physiologischen Hämoglobin-Konzentrationen (5 mM) (VERSMOLD et al., 1973 a). Unterschiede zwischen diesen Hämoglobin-Fractionen treten in Gegenwart von 2,3-DPG auf (z.B. BAUER et al., 1969; BUNN und BRIEHL, 1970; TYUMA und SHIMIZU, 1969): HbF bindet weniger 2,3-DPG (DE VERDIER und GARBY, 1969). In Blut, das sowohl HbF als auch HbA enthält, wird das Verhältnis von ΔP_{50} zu Δ 2,3-DPG umso kleiner, je höher der Anteil an HbF ist (Tab. 4). Fetales Hämoglobin besteht hauptsächlich aus zwei Fraktionen, HbF₀ und HbF₁. Letzteres stellt annähernd 15 % des Gesamt-HbF dar (ALLEN et al., 1958; LA ROSEE, 1973).

HbF, die acetylierte Minor-Fraktion, reagiert überhaupt nicht mit 2,3-DPG. Der 2,3-DPG-Effekt auf den P_{50} -Wert von HbF₀ beträgt 35 % des DPG-Effektes auf den P_{50} von HbA₁ (BUNN und BRIEHL, 1970; ORZALES und HAY, 1971; SEIFERT, 1972; VERSMOLD et al., 1973 b).

Der verglichen mit ausgetragenen Säuglingen niedrige P_{50} -Wert Frühgeborener ist, da sie vergleichbare 2,3-DPG-Konzentrationen aufweisen, eine Folge des niedrigen HbA/HbF-Verhältnisses. Dagegen ist der niedrige P_{50} -Wert des Blutes von Kindern mit Atemnotsyndrom, bei vergleichbarem HbA/HbF-Verhältnis, durch die niedrige intraerythrocytäre 2,3-DPG-Konzentration bedingt.

2. Regulation des 2,3-DPG bei gesunden und atemgestörten Neugeborenen

Im allgemeinen hängt die 2,3-DPG-Konzentration im Erythrocyten von dem intrazellulären pH-Wert und dem Oxygenations-Zustand des Hämoglobins ab, aber auch andere, noch nicht genauer bekannte Faktoren können dabei mitwirken. Zum Beispiel kommt es kurz nach der Geburt zu einem steilen 2,3-DPG Anstieg (DELIVORIA-PAPADOPOULOS et al., 1971; HJELM, 1969), der nicht allein von pH-Wert Änderungen oder vom Oxygenations-Zustand abhängt, sondern möglicherweise hormonell verursacht ist (RIEGEL et al., 1973). Wie weit hormonelle Veränderungen bei der Entstehung hypoxämischer Zustände oder eines Säure-Base-Ungleichgewichtes bei kranken Neugeborenen eine Rolle spielen, muß noch weiter untersucht werden.

Eine länger bestehende Hypoxämie verschiedenster Ursache führt bekanntlich nicht nur beim Erwachsenen zu einem Anstieg des 2,3-DPG (BUNN und JANDL, 1970; Edwards et al., 1968; SHAPPELL und LENFANT, 1972; TORRANCE et al., 1970), sondern auch bei Kindern und Kleinkindern, die älter sind als ein Monat (ROSENTHAL et al., 1971; VERSMOLD et al., 1973 c). Während der frühen Neugeborenenperiode konnte keine strenge Beziehung zwischen arteriellem P_{O_2} und der intraerythrocytären

2,3-DPG-Konzentration gefunden werden (Tab. 2), was mit den Befunden von OSKI et al., 1970 und JOLY et al., 1972 übereinstimmt. Der arterielle P_{O_2} korreliert nur dann mit der 2,3-DPG-Konzentration (Abb. 2), wenn keine metabolische Azidose vorliegt (Tab. 2). Ohne Frage ist ein normales und stabiles Säure-Base-Gleichgewicht von größter Bedeutung. Abb. 4 zeigt die Beziehung zwischen der Plasma-Wasserstoff-Ionenkonzentration und der intraerythrocytären 2,3-DPG-Konzentration. Die Beziehung ist offensichtlich kurvilinear. Wenn jedoch die intraerythrocytäre 2,3-DPG-Konzentration gegen die intraerythrocytäre Wasserstoff-Ionenkonzentration aufgetragen wird, welche die echte Bezugsgröße darstellt, ergeben sich gerade Regressions-Linien, welche weitgehend unabhängig von den Hb-Typen sind

3. Sauerstoff-Affinität des Blutes und Sauerstoff-Versorgung der Gewebe

In vivo wird die O_2 -Entladung von Hämoglobin bestimmt durch den "Entladungs- O_2 -Druck" am Ende der Kapillaren. Der weitere Transport von Sauerstoff an die Zellen und in ihnen an die Sauerstoff verarbeitenden Systeme geschieht durch Diffusion. Um hier, am Ort des O_2 -Verbrauchs eine ausreichende O_2 -Versorgung sicherzustellen, darf der kapilläre O_2 -Druck ein bestimmtes Mindestmaß nicht unterschreiten. Wenn man dies bedenkt, ist es sehr wohl verständlich, daß die O_2 -Entsättigung und folglich die O_2 -Versorgung des Gewebes bei Blut mit niedrigen P_{50} -Werten eingeschränkt ist.

Dieser Nachteil des niedrigen P_{50} -Wertes kann durch wachsende Hämoglobin-Konzentration ausgeglichen werden. Im Falle niedriger Hämoglobin-Konzentration muß er durch ein höheres Herz-Minuten-Volumen kompensiert werden. Dies führt beim Neugeborenen jedoch zu einem erheblich höheren Energieverbrauch.

Die beim Atemnotsyndrom auf Grund des erniedrigten 2,3-DPG-

Wertes tiefen P_{50} -Werte resultieren aus der dabei bestehenden Acidaemie. Daraus folgt, daß die Behandlung der Acidaemie nicht nur zur Beseitigung anderer metabolischer oder zirkulatorischer Störungen wichtig ist, sondern auch, um die physiologische Funktion der Erythrocyten und des Hämoglobins wiederherzustellen. Durch Beseitigung einer bestehenden Acidaemie wird mittels 2,3-DPG bedingten Anstiegs des P_{50} -Wertes die O_2 -Entsättigung in der kapillären Endstrecke und somit die O_2 -Versorgung des Gewebes verbessert.

Der Einwand, daß eine Acidaemie über den Bohr-Effekt die O_2 -Entladung erleichtert (MANZKE und DÖRNER, 1973), trifft nur für eine kurze Zeitspanne im akuten Stadium zu. Abgesehen von allen anderen negativen Auswirkungen der Senkung des pH-Wertes, wie z.B. Verminderung der O_2 -Aufnahme durch die Lunge, wird dieser Effekt bei länger anhaltender Acidaemie umgekehrt durch die zwangsläufige Abnahme des 2,3-DPG. Diese vermindert nicht nur den P_{50} -Wert, sondern senkt darüberhinaus auch den Bohr-Faktor. In konzentrierten Hämoglobin-Lösungen wurde in Gegenwart von 1 mM 2,3-DPG ein Bohr-Faktor von $-0,4 \Delta \log PO_2 / pH$, bei 5 mM 2,3-DPG von $-0,6 \Delta \log PO_2 / pH$ gemessen. Zwischen HbA₁ und HbF bestand hier kein Unterschied (RIEGEL und VERSMOLD, 1973, unveröffentlicht).

Beim Neugeborenen resultiert eine Acidaemie gewöhnlich aus einer Hypoxie und /oder Hyperkapnie. In vielen Fällen kann die Hypoxämie durch inspiratorische Hyperoxie und die CO_2 -Retention durch mechanische Beatmung ausgeglichen werden. Für schwere Fälle, wenn diese Therapie nicht ausreicht, ist eine Austausch-Transfusion des Neugeborenen-Blutes mit Erwachsenen-Blut empfohlen worden (DELIVORIA-PAPADOPOULOS et al., 1971; DUC und ENGEL, 1971). Abb. 1 enthält das Beispiel eines Frühgeborenen, das eine Austausch-Transfusion erhielt (es steht für 19 andere Kinder (VERSMOLD et al., 1972)). Die Austausch-Transfusion führt zu einem erheblichen Anstieg des P_{50} -Wertes, sowie des PO_2 in der Vena Cava (VERSMOLD und RIEGEL, 1973).

Tatsächlich kann die O_2 -Entladungs-Kapazität beträchtlich durch Ersatz des Neugeborenen-Blutes (P_{50} z.B. 17 Torr) durch Erwachsenen-Blut (P_{50} z.B. 26 Torr) angehoben werden. Allerdings hängt die O_2 -Versorgung des Gewebes unterhalb eines arteriellen PO_2 von 45 Torr wesentlich mehr von der O_2 -Kapazität als von der O_2 -Affinität ab (Abb. 5). Besonders für solche Fälle ist es ratsam, während der ersten Lebenstage eine genügende O_2 -Kapazität zu erhalten, d.h. die Hämoglobin-Konzentration über 13 g/100 ml zu halten.

VI. Zusammenfassung

An 29 Kindern, von denen 12 an Atemstörungen litten, wurden die wesentlichen Sauerstoff-Transport-Parameter des Blutes untersucht: die O_2 -Kapazität, die O_2 -Affinität, die Plasma-H-Ionenkonzentration, die intraerythrocytäre 2,3-DPG-Konzentration, der Anteil des HbF am Gesamt-Hämoglobin und der arterielle O_2 -Partialdruck. Der Zusammenhang zwischen den gemessenen Größen wurde diskutiert und mit Angaben aus der Literatur verglichen.

Der niedrige P_{50} -Wert Frühgeborener ist auf das niedrige HbA/HbF-Verhältnis zurückzuführen. Der niedrige P_{50} -Wert von ausgetragenen Neugeborenen mit Atemnotsyndrom ist hingegen bedingt durch die niedrige intraerythrocytäre 2,3-DPG-Konzentration. Diese ist im wesentlichen abhängig vom intrazellulären pH-Wert und dem Oxygenations-Zustand des Hämoglobins, vorausgesetzt, daß keine metabolische Azidose besteht. Ein stabiles Säure-Base-Gleichgewicht ist also bei Frühgeborenen und atemgestörten Neugeborenen von größter Bedeutung.

Die O_2 -Versorgung des Gewebes ist abhängig vom O_2 -Angebot in der kapillären Endstrecke. Die Möglichkeit, bei atemgestörten Kindern das O_2 -Angebot durch Anheben des P_{50} -Wertes mittels Austausch-Transfusion zu verbessern, ist nur oberhalb eines arteriellen PO_2 von 45 Torr sinnvoll. Im allgemeinen und besonders bei niedrigen arteriellen PO_2 -Werten ist jedoch eine ausreichende O_2 -Transport-Kapazität des Blutes für die Gewebe-Oxygenation entscheidend.

VII. Literatur

1. ALLEN, D.W., SCHROEDER, W.A., BALOG, J.: Observations on the chromatographic heterogeneity of normal adult and fetal human hemoglobin: A study of the effects of cristallisation and chromatography on the heterogeneity and isoleucine content. *J. Amer. Chem. Soc.* 80: 1628-1634 (1958)
2. ASAKURA, T., SATO, Y., MINAKAMI, S., YOSHIKAWA, H.: pH-dependency of 2,3-diphosphoglycerate in red blood cells. *Clin. chim. Acta* 14: 840-841 (1966 a)
3. ASAKURA, T., SATO, Y., MINAKAMI, S., YOSHIKAWA, H.: Effects of deoxygenation of intracellular hemoglobin on red cell glycolysis. *J. Biochem. (Tokyo)* 5: 524-526 (1966 b)
4. ASTRUP, P.: Red cell pH and oxygen affinity of hemoglobin. *New Engl. J. Med.* 283: 203-205 (1970)
5. BARTELS, H., HARMS, H.: Sauerstoffdissoziationskurven des Blutes von Säugetieren (Mensch, Katze, Schwein, Rind, Schaf). *Pflügers Arch. ges. Physiol* 268: 334-365 (1959)
6. BARTELS, H., HILPERT, P., RIEGEL, K.: Die O₂-Transportfunktion des Blutes während der ersten Lebensmonate von Mensch, Ziege und Schaf. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 271: 169-184 (1960)
7. BAUER, C., LUDWIG, M., LUDWIG, I., BARTELS, H.: Factors governing the oxygen affinity of human adult and fetal blood. *Respir. Physiol.* 7: 271-277 (1969)
8. BEER, R., DOLL, E., WENNER, J.: Die Verschiebung der O₂-Dissoziationskurve des Blutes von Säuglingen während der ersten Lebensmonate. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 265: 526-540 (1958)
9. BENESCH, R., BENESCH, R.E.: The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 26: 162-167 (1967)

10. BETKE, K.: Hämatologie der ersten Lebenszeit. Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk. 9: 437-509 (1958)
11. BETKE, K., MARTI, H.R., SCHLICHT, I.: Estimation of small percentages of foetal haemoglobin. Nature (London) 184: 1877-1878 (1958)
12. BÜCHER, Th., LUH, W., PETTE, D.: Einfache und zusammengesetzte optische Tests mit Pyridinnucleotiden. In: Hoppe-Seyler/Thierfelder, Handbuch der physiol. und pathol.-chem. Analyse, 10th ed., Vol. VI/A: Berlin-Heidelberg-New York, Springer 1964, pp. 292-339
13. BUNN, H.F., BRIEHL, R.W.: The interaction of 2,3-diphosphoglycerate with various human hemoglobins. J. clin. Invest. 49: 1088-1095 (1970)
14. BUNN, H.F., JANDL, J.H.: Control of hemoglobin function within the red cell. New Eng. J. Med. 282: 1414-1421 (1970)
15. CHANUTIN, A., CURNISH, R.R.: Effect of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of human erythrocytes. Arch. Biochem. 121: 96-102 (1967)
16. DELIVORIA-PAPADOPOULOS, M., RONCEVIC, N.P., OSKI, F.A.: Postnatal changes on oxygen transport of term, premature, and sick infants: the role of red cell 2,3-diphosphoglycerate and adult hemoglobin. Pediat. Res. 5: 235-245 (1971)
17. DUC, G., ENGEL, K.: Hemoglobin-oxygen affinity and erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate (DPG) content in hyaline-membrane disease (HMD) and cardiac malformations (CM). In: HUNTINGFORD, P.J., BEARD, R.W., HYTTEN, F.E., SCOPED, J.W. (eds.): Perinatal Medicine. Basel-München-Paris-London-New York-Sidney: S. Karger, 1971, pp. 266-268
18. DUHM, J., GERLACH, E.: On the mechanism of the hypoxia induced increase of 2,3-diphosphoglycerate in erythrocytes. Pflügers Arch. ges. Physiol. 326: 254-269 (1971)

19. EDWARDS, M.J., NOVY, M.J., WALTERS, C.L., METCALFE, J.: Improved oxygen release: An adaption of mature red cells to hypoxia. *J. clin. Invest.* 47: 1851-1857 (1968)
20. EMMANOUILIDES, G.C., MOSS, A.J.: Respiratory distress in the newborn. *Biol. Neonat.* 18: 363-368 (1971)
21. GUEST, A.M., S.RAPOPORT: Role of acid soluble phosphorus compounds in red blood cells: in experimental rickets, renal insufficiency, pyloric obstruction, gastroenteritis, ammonium chloride acidosis and diabetic acidosis. *Amer. J. Dis. Child.* 58: 1072-1089
22. HAUROWITZ, F.: Die Hämoglobine des Menschen. *Z. Physiol. Chem.* 232: 125-145 (1935)
23. HJELM, H.: The content of 2,3-diphosphoglycerate and some other phosphocompounds in human erythrocytes during the neonatal period. *Förvarsmedicin* 5: 195-198 (1969)
24. JOLY, J.B., BLAYO, M.V., GAUDEBOUT, C.: Intérêt séméiologique et pronostique de la P_{50} chez les nouveau-nés de moins de 48 heures en détresse vitale. *Bull. Physio-path. resp.* 8: 1323-1338 (1972)
25. KLEIHAUER, E.: Fetales Hämoglobin und fetale Erythrocyten. Stuttgart, Enke 1966
26. KRAUSS, A.N., AULD, P.A.M.: Measurement of mixed venous oxygen tension in premature infants by a rebreathing method. *Pediat. Res.* 6: 158-161 (1972)
27. LA ROSEE, G.von: Die Hämoglobinfractionen im Säuglingsalter. Inaug. Diss. München, 1973
28. MANZKE, H., DÖRNER, K.: Bohr effect, 2,3-DPG and ATP concentrations in the blood of premature infants with RDS. *Biol. Neonat.* 22: 141-154 (1973)
29. MC CARTHY, E.: The oxygen affinity of human maternal and foetal haemoglobin. *J. Physiol. (London)* 102: 55-61 (1943)

30. ORZALESI, M.M., HAY, W.W.: The regulation of oxygen affinity of fetal blood. I. In vitro experiments and results in normal infants. *Pediatrics* 48: 857-864 (1971)
31. ORZALESI, M.M., HAY, W.W.: Oxygen affinity of fetal blood: its relation to fetal maturity and perinatal hypoxemia. *Europ. Ped. Resp. C.*, Hannover, Aug. 6-8, 1971
32. OSKI, F.A., DELIVORIA-PAPADOPOULOS, M.: The red cell 2,3-diphosphoglycerate and tissue oxygen release. *Pediatrics* 77: 941-956 (1970)
33. OSKI, F.A., GOTTLIEB, A.J., MILLER, W.W., DELIVORIA-PAPADOPOULOS, M.: The effect of deoxygenation of adult and fetal hemoglobin on the synthesis of red cell 2,3-DPG and its in vivo consequences. *J. clin. Invest.* 49: 400-407 (1970)
34. RIEGEL, K.: Respiratory gas transport characteristics of blood and hemoglobin. In: STAWIE, U.: *Physiology of the neonatal period*. New York. Appleton-Century-Crofts, 1970, pp. 199-321
35. RIEGEL, K., BARTELS, H., SCHNEIDER, J.: Veränderungen der O₂-Affinität, des Hämoglobins und der Erythrocyten im Blut von Frühgeborenen und ausgetragenen Säuglingen im ersten Trimenon. *Z. Kinderheilk.* 83: 209-229 (1959)
36. RIEGEL, K., VERSMOLD, H., WINDTHORST, H., HORN, K.: Thyroxine and red cell 2,3-diphosphoglycerate in the newborn period. *Klin. Wschr.* 51: 138-139 (1973)
37. RÖRTH, M.: Dependency on acid-base status of blood of oxy-hemoglobin dissociation and 2,3-diphosphoglycerate level in human erythrocytes. I. In vitro studies on reduced and oxygenated blood. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 26: 43-46 (1970)
38. ROSENTHAL, A., MENZER, W.C., EISENSTEIN, E.B., NATHAN, D.G., NELSON, N.M., NADAS, A.S.: The role of red blood cell organic phosphates in adaption to congenital heart disease. *Pediatrics* 47: 537-547 (1971)

39. SEIFERT, G.: Fetales Hämoglobin und 2,3-Diphosphoglycerat als determinierende Faktoren der O_2 -Transportfunktion des Blutes im ersten Lebensjahr. Inaug. Diss. München, 1972
40. SHAPPELL, S.D., LENFANT, C.J.M.: Adaptive genetic and hiatrogenic alterations of the oxyhemoglobin dissociation curve. *Anesthesiol* 37: 127-139 (1972)
41. TORRANCE, J., JACOBS, P., RESTREPO, A., ESCHBACH, J., LENFANT, C., FINCH, C.A.: Intraerythrocytic adaptation to anemia. *New Engl. J. Med.* 283: 165-169 (1970)
42. TYUMA, I., SHIMIZU, K.: Different responses to organic phosphates of human fetal and adult hemoglobin. *Arch. Biochem.* 129: 404-405 (1969)
43. DE VERDIER, Ch., GARBY, L.: Low binding of 2,3-diphosphoglycerate to hemoglobin. *F. Scand. J. clin. Lab. Invest.* 23: 149-151 (1969)
44. VERSMOLD, H., BRAUSER, B.: Improved cellular oxygenation by 2,3-diphosphoglycerate: quantitative measurement of tissue hypoxia by registration of absorption spectra of cytochrome and hemoglobin in the intact organ. In: GERLACH, E., MOSER, K., DEUTSCH, E., WILMANN, W. (eds.): *Erythrocytes, Thrombocytes, Leukocytes*. Thieme, Stuttgart 1973, pp. 170-171
45. VERSMOLD, H., FÜRST, K., RIEGEL, K.: The influence of 2,3-DPG on oxygen affinity of partially oxidized hemoglobins A and F. *Pediat. Res.*, im Druck (1973 a)
46. VERSMOLD, H., RIEGEL, K.: Die Austauschtransfusion des Neugeborenen: eine Maßnahme zur Verbesserung der Gewebeer-oxygenation? *Klin. Pädiat.*, Beiheft 70, 13-16 (1973)
47. VERSMOLD, H., SEIFERT, G., RIEGEL, K.: Blood oxygen affinity in infancy: The interaction of fetal and adult hemoglobin, oxygen capacity and red cell hydrogen ion and 2,3-diphosphoglycerate concentration. *Respir. Physiol.* 18: 14-25 (1973 b)

48. VERSMOLD, H., WENNER, J., RIEGEL, K.: Changes of blood oxygen affinity and capacity and red cell 2,3-diphosphoglycerate evoked by exchange transfusion with ACD preserved blood in newborn infants: Their interrelationship and influences on oxygen supply of tissues and erythropoiesis. *Z. Kinderheilk.* 113: 1-18 (1972)
49. VERSMOLD, H., ROHRHUBER, E., RIEGEL, K.: Blood oxygen transport characteristics in congenital heart disease. *Proc. Europ. Ped. Respir. C.*, Nancy, 1973c
50. YAO, A.C., LIND, J.: Blood volume in the asphyxiated term neonate. *Biol. Neonat.* 21: 199-209 (1972)

Tabelle 1 : Sauerstoff-Transport-Parameter der untersuchten Frühgeborenen und atemgestörten Kinder

	Anzahl (n)	Alter h Stunden d Tage w Wochen	O ₂ -Kapazität (ml/100ml)	P ₅₀ pH 7.4, 37°C (Torr)	H ⁺ Plasma (nmol/l)	Ery 2,3-DPG (umol/ml)	HbF (%)	P _{O₂} art. (Torr)
30-36w Gestations- alter	(7)	1d 2-5d 6-14d	22.4 [±] 1.4 20.9 [±] 5.3 19.5 [±] 2.6	20.0 [±] 1.4 20.3 [±] 1.8 21.9 [±] 2.2	46.5 [±] 5.6 42.0 [±] 4.5 43.4 [±] 5.6	4.36 [±] 0.52 5.56 [±] 1.99 5.46 [±] 1.09	74.8 [±] 4.4 75.2 [±] 3.0 67.2 [±] 7.0	79.2 [±] 13.5 69 2 [±] 9.1 66.0 [±] 7.6
RDS	(11) (5) (9)	0-2d 3-5d 6-18d	20.9 [±] 3.6 20.3 [±] 4.4 19.4 [±] 4.1	19.5 [±] 1.7 20.7 [±] 2.4 22.8 [±] 2.2	56.4 [±] 21.2 44.7 [±] 6.8 36.3 [±] 7.6	2.79 [±] 0.99 4.96 [±] 2.04 5.18 [±] 1.54	69.7 [±] 11 - 58.5 [±] 16(4)	

Tabelle 2 : Sauerstoff-Transport-Parameter von Kindern verschiedenen Alters

	Anzahl (n)	Alter h Stunden d Tage w Wochen	O ₂ -Kapazität (ml/100ml)	P ₅₀ pH 7.4, 37°C (Torr)	H ⁺ Plasma (nmol/l)
Ausgetragene Säuglinge	(19) (18) (14)	1d 5d 3w	24.7 [±] 2.8 22.6 [±] 2.2 16.7 [±] 1.9	19.4 [±] 1.8 20.6 [±] 1.7 22.7 [±] 1.0	
	(10) (7) (9) (10) (10)	1d 2-4d 5-10d 11-20d (10)	23.6 [±] 2.5 24.7 [±] 1.5 22.6 [±] 2.5 21.3 [±] 2.6 19.1 [±] 1.65	21.5 [±] 1.6 21.2 [±] 1.4 22.9 [±] 1.4 23.6 [±] 1.3 25.9 [±] 1.3	41.0 [±] 5.2 38.5 [±] 4.2 38.7 [±] 2.1 40.7 [±] 4.0 40.1 [±] 2.7
Erwachsene					
Frühgeborene 1001-1500 g		1-2d 5-8d 2-3w	21.0 [±] 1.8 18.7 [±] 1.5 15.9 [±] 3.1	18.0 [±] 1.7 18.9 [±] 3.0 21.2 [±] 1.9	
1501-2000 g		1-2d 5-8d 2-3w	22.4 [±] 1.2 25.3 [±] 4.7 18.8 [±] 4.0	19.3 [±] 0.9 19.8 [±] 1.3 21.3 [±] 1.8	
Nabelschnur- Blut RDS	(25) (8) (6) (7) (6) (15)	0-6h 7-12h 13-18h 19-24h 25-48h		19.0 [±] 0.4 17.5 [±] 1.3 16.9 [±] 2.9 18.2 [±] 1.0 18.7 [±] 1.1 18.3 [±] 0.7	
RDS 1490-2400 g	(12)			16.5 [±] 0.8	
RDS	(10)			23.5 (19.5-28.5)	(pH) 7.27 (6.9-7.4)
Herzfehler mit R-L Shunt	(8)			29.4 (25.5-32.1)	7.33 (7.24-7.45)
Frühgeborene 1200-2840 g	(19)			20.68 [±] 2.7	7.41 (7.32-7.53)
RDS	(18)			22.81 [±] 2.91	7.29 (7.02-7.48)

mit und ohne Atemstörungen im Vergleich zur Literatur

	Ery 2,3-DPG ($\mu\text{mol/ml}$)	HbF (%)	P ₀₂ art (Torr)	Literatur
Ausgetragene Säuglinge	5.43 ⁺ _{-1.04} 6.58 ⁺ _{-1.00} 5.38 ⁺ _{-0.73}	77.0 ⁺ _{-7.3} 76.8 ⁺ _{-5.8} 70.0 ⁺ _{-7.3}		DELIVORIA-PAPADOPOULOS et al., 1971
	3.94 ⁺ _{-1.09} 3.93 ⁺ _{-1.02} 4.93 ⁺ _{-0.71} 4.80 ⁺ _{-0.94} 4.11 ⁺ _{-0.76}	59.1 ⁺ _{-7.9} 54.2 ⁺ _{-6.8} 53.7 ⁺ _{-6.6} 50.3 ⁺ _{-4.5} -	70.0 ⁺ _{-9.6} 65.2 ⁺ _{-5.9} 64.0 ⁺ _{-7.2} 69.2 ⁺ _{-8.3}	VERSMOLD et al., 1973
Erwachsene				
Frühgeborene 1001-1500 g	4.12 ⁺ _{-1.56} 4.50 ⁺ _{-1.92} 5.72 ⁺ _{-1.38}	86.6 ⁺ _{-3.1} 84.4 ⁺ _{-3.8} 83.3 ⁺ _{-5.1}		DELIVORIA-PAPADOPOULOS et al., 1971
1501-2000 g	4.48 ⁺ _{-1.17} 5.49 ⁺ _{-1.43} 6.00 ⁺ _{-1.00}	87.2 ⁺ _{-3.6} 89.4 ⁺ _{-5.0} 80.6 ⁺ _{-5.8}		
Nabelschnur- blut RDS				JOLY et al., 1972
RDS 1490-2400 g	2.64 ⁺ _{-0.58}	87.3 ⁺ _{-2.8}		DELIVORIA-PAPADOPOULOS et al., 1971
	(mol/mol Hb)			
RDS	0.72 (0.61-1.06)			DUC und ENGEL, 1971
Herzfehler mit R-L Shunt	1.32 (1.07-1.89)			
Frühgeborene 1200-2840 g	5.95 ⁺ _{-1.86}			MANZKE et al., 1973
RDS	4.96 ⁺ _{-1.41}			

Tabelle 3: Konstanten der Regressions-Gleichung $y = b_y \cdot x \cdot x + \bar{y}$

y	x	Bedingungen	n	$b_{x,y}$	a	r	p	Literatur
P_{50} (Torr)	2,3-DPG ($\mu\text{mol}/\text{ml}$)	HbF $\geq 60\%$	29	0.553	18.94	0.58	=0.001	VERSMOLD et al., 1973
		HbF $\leq 10\%$	42	1.794	18.86	0.90	<0.001	
2,3-DPG ($\mu\text{mol}/\text{ml}$)	$(H^+)_{\text{Ery}}$ (nmol/l)	≤ 2 Tage	22	-0.240	18.57	-0.84	<0.001	
		3-9 Tage	19	-0.169	17.72	-0.83	<0.001	
		HbF < 10%	32	-0.205	18.28	-0.80	<0.001	
	C_{02} ($\text{ml}/100\text{ml}$)	≤ 2 Tage	23	-0.288	10.26	-0.72	<0.001	
		3-9 Tage	24	-0.281	11.34	-0.68	<0.001	
	$C_{0 \text{ art}}$ ($\text{ml}/100\text{ml}$)	> 2 Tage	27	-0.285	10.50	-0.666	<0.001	eigene Messungen
	H^+_{P1} 30-45 (nmol/l)							
P_{02} (Torr)		2 Tage	27	-0.025	6.69	-0.343	0.05	
	H^+_{P1} 30-45 (nmol/l)							

Tabelle 4: Persönliche Daten der untersuchten Kinder

Nr.	Name	Geschlecht	Geburtstag	Tragzeit	Geburtsgewicht	Diagnose	Bemerkungen
1	Gme	w	1.6.70	29	1050	IRDS+++	†2.10.70; Bronchopulmonale Dysplasie nach Respiratortherapie
2	Wim	m	12.7.70	33	1590	IRDS++	-
3	Fle	w	19.6.70	40	4190	Mekonium-Aspiration+++	Respirator
4	Wich	m	11.8.70	35	2080	IRDS++	-
5	Dam	w	23.6.70	35	2380	IRDS+++	Respirator
6	Ale	m	29.6.70	38	3080	IRDS+++	Respirator, †15.7.70; Sepsis Pneumonie, Zust. n. Hirnblutung
7	Sta	w	2.7.70	38	3450	Mekonium-Aspiration+	-
8	Hof I	m	4.7.70	34	2380	IRDS++	-
9	Hof II	w	4.7.70	34	2250	IRDS+++	Respirator, †19.7.70; Bronchopulmonales Syndrom
10	Bre	m	21.7.70	33	1450	IRDS+++	Respirator, †9.8.70; D ₁₁ -Trisomie, Lymphangiektasie der Lunge
11	Bau	m	7.7.71	34	2790	IRDS++	Respirator
12	Wal	w	18.2.71	30	1100	IRDS+	Apnoeanfälle, Blutaustauschtransfusion

Tabelle 5: Einzelne Meßwerte der untersuchten Kinder

Nr.	Alter h Stunden d Tage w Wochen	O ₂ -Kapazität (ml/100ml)	P ₅₀ pH 7.4, 37°C	P _{O₂} art. (Torr)	H ⁺ Plasma (nmol/l)	Ery 2,3-DPG (umol/ml)	HbF (%)
1	22h 3d 8d	18.2 17.3 15.6	17.8 19.1 20.5	36.9 44.0 49.0	105 49 38	1.4 6.7 8.5	84 - 80
2	14h	18.9	19.7	46.3	42	2.6	78
3	36h 6d 19d	22.6 21.8 18.7	23.6 23.6 26.8	27.5 38.6 35.6	45 32 39	4.9 - 6.4	56 - 40
4	28h	18.8	16.9	50.0	80	1.4	85
5	23h 3d	18.9 19.4	19.3 19.7	32.1 28.8	76 48	2.9 3.8	67 -
6	14h 3d 7d	24.3 15.4 15.5	22.4 24.0 24.0	38.2 102.0 62.5	37 40 39	3.6 5.0 4.4	49 45 -
7	10h 5d	26.6 23.4	19.5 22.4	32.8 58.1	41 35	3.2 7.1	55 52
8	46h 6d 18d	21.7 24.4 19.5	19.5 21.1 23.4	42.5 66.9 58.5	51 46 38	2.5 4.1 4.2	71 - 58

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Nr.	Alter h Stunden d Tage w Wochen	O ₂ -Kapazität (ml/100ml)	P ₅₀ pH 7.4, 37°C	P _{O₂} art. (Torr)	H ⁺ Plasma (nmol/l)	Ery 2,3-DPG (umol/ml)	HbF (%)
9	32h	26.9	18.1	12.2	61	1.8	70
	4d	26.2	18.2	18.6	51	2.2	-
	6d	25.2	19.8	50.5	37	4.0	-
10	28h	17.7	19.5	24.0	36	3.7	75
11	20h	18.6	19.3	53.0	34	2.1	67
	8d	14.5	22.9	35.8	20	5.0	56
12	46h	16.0	18.7	100.0	51	3.5	79
	49h	15.1	25.5	47.5	36	5.4	5
	6d	16.2	25.6	59.0	49	4.8	8

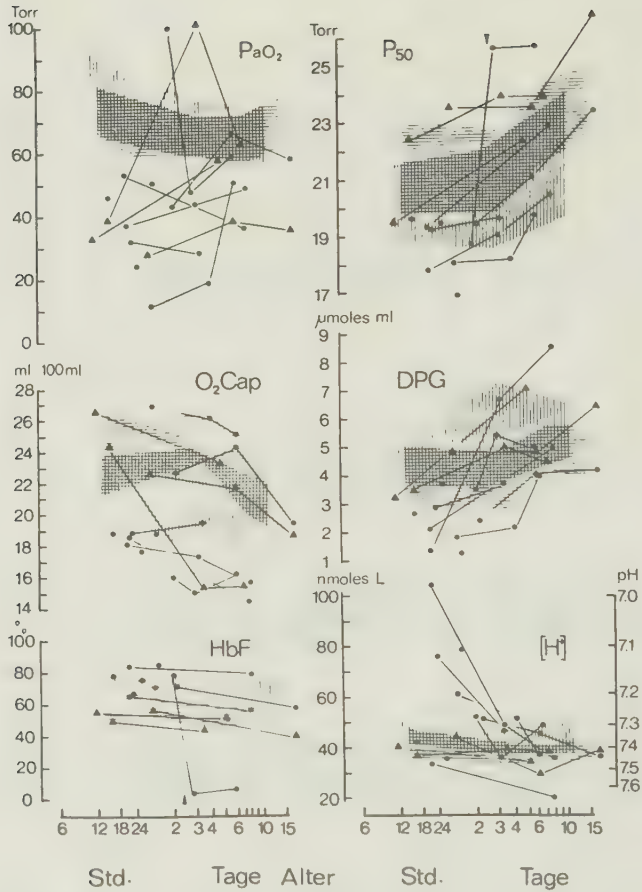


Abb. 1: Postnatale Veränderung des arteriellen O₂-Partialdruckes (PO_{2a}), der O₂-Kapazität, des prozentualen HbF-Gehaltes, der O₂-Affinität des Blutes (P₅₀), des intraerythrocytären 2,3-DPG und der Plasma-H-Ionenkonzentration. Pfeile: Austauschtransfusionen
 Abszisse: Alter (logarithmische Skala)
 ≡ ausgetragene Säuglinge mit unauffälligem Verlauf
 ||| Frühgeborene mit unauffälligem Verlauf
 Andere Zeichen wie in Abb. 2

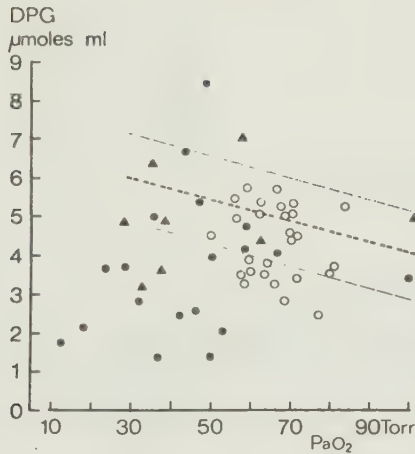


Abb. 2: Der arterielle O₂-Partialdruck und die intra-erythrocytäre 2,3-DPG bei Säuglingen mit RDS im Vergleich mit gesunden Säuglingen.

- gesunde Neugeborene
 - ▲ ausgetragene Säuglinge mit RDS
 - Frühgeborene mit RDS
- Regressionslinien siehe Tab. 3

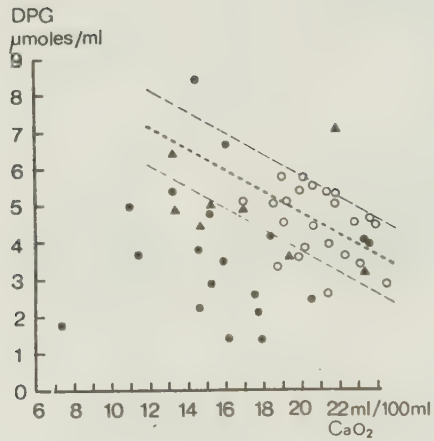


Abb. 3: Der arterielle O₂-Gehalt und das intraerythrocytäre 2,3-DPG bei Neugeborenen.

Zeichen wie in Abb. 2

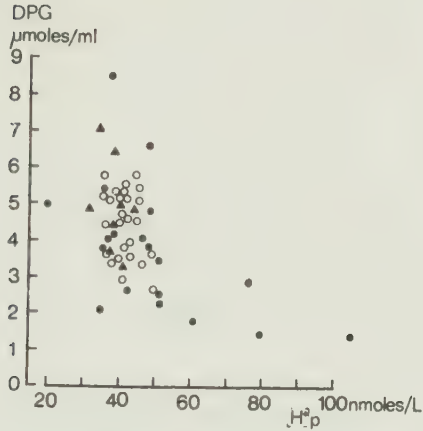


Abb. 4: Die Plasma-H-Ionen-Konzentration und die intraerythrocytäre 2,3-DPG bei Neugeborenen.
Zeichen wie in Abb. 2

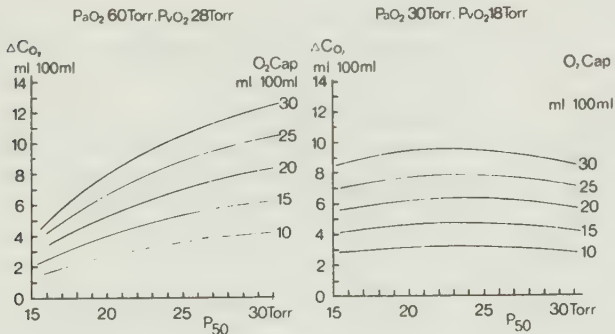


FIG. 5

Abb. 5: O_2 -Entladungs-Kapazität des Blutes in Abhängigkeit von der O_2 -Kapazität und der O_2 -Affinität.
Links: Normale O_2 -Sättigung (gemischt venöser PO_2 von Frühgeborenen in Anlehnung an KRAUSS und AULD, 1972);
Rechts: Hypoxämie (ein Beispiel)
Die Kurven entsprechen Blut mit verschiedener O_2 -Kapazität.

Lebenslauf

Werner V e r s m o l d, geb. 28. Aug. 1943 in

Gotha/Thüringen

Eltern: Dr.med.Heinrich Versmold und Dorothea Versmold,
geb. Tolsdorff

1949	Einschulung in Gotha/Thüringen
1950 - 1954	Besuch der Volksschule in Münster
1954 - 1963	Besuch des Wilhelm-Hittorf-Gymnasiums in Münster mit abschließendem Abitur
1963	Beginn des Medizinstudiums in Münster
1964	Vorphysikum
1965	Physikum
1968	Staatsexamen
1969	Medizinalassistent am Kreiskrankenhaus Bad-Salzuflen/Schötmar
1970	Approbation
Seit Okt.1970	Assistenzarzt an den Universitätskliniken in Düsseldorf, z.Zt. Fachrichtung HNO
1972	Eheschließung mit Carla Humpert

